



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 199 311** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/107, 31/02**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001111373/14, 26.04.2001
(24) Дата начала действия патента: 26.04.2001
(46) Дата публикации: 27.02.2003
(56) Ссылки: RU 2162692 C1, 10.02.2001. RU 2122404 C1, 27.11.1998. RU 2070033 C1, 10.12.1996.
(98) Адрес для переписки:
117602, Москва, ул. Ак. Анохина, 9, корп.1,
кв.355, С.И.Воробьеву

(71) Заявитель:
Воробьев Сергей Иванович
(72) Изобретатель: Воробьев С.И.
(73) Патентообладатель:
Воробьев Сергей Иванович

(54) СОСТАВ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ ЭМУЛЬСИИ
ПЕРФТОРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

(57)
Изобретение относится к медицине и биологии, предназначено для использования перфторуглеродных составов в качестве искусственной крови и касается состава перфторуглеродного кровезаменителя из двух перфторорганических соединений (ПФОС): перфтордекалина и перфторметилциклогексилпиперидина в соотношениях 2/1, эмульгируемого проксанолом 268, содержащего электролитный раствор при концентрации

перфторуглеродов в эмульсии от 20 до 30%, концентрации проксанола в эмульсии от 0,2 до 6%, не содержащего крупнодисперсных частиц с диаметром выше 0,2 мкм, при среднем размере частиц 0,03-0,05 мкм, и способного стерилизоваться методом стерилизационной фильтрации. Изобретение обеспечивает получение кровезамещающих составов с улучшенными медико-биологическими и физико-химическими характеристиками. 2 з.п.ф-лы, 1 табл.

RU 2 199 311 C2

RU 2 199 311 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 199 311** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/107, 31/02**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001111373/14, 26.04.2001

(24) Effective date for property rights: 26.04.2001

(46) Date of publication: 27.02.2003

(98) Mail address:
117602, Moskva, ul. Ak. Anokhina, 9, korp.1,
kv.355, S.I.Vorob'evu

(71) Applicant:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

(72) Inventor: Vorob'ev S.I.

(73) Proprietor:
Vorob'ev Sergej Ivanovich

(54) **COMPOSITION OF PERFLUOROCARBON BLOOD SUBSTITUTE BASED ON EMULSION OF PERFLUOROORGANIC COMPOUNDS FOR MEDICAL-BIOLOGICAL AIMS**

(57) **Abstract:**

FIELD: medicine, biology. SUBSTANCE: invention relates to composition of perfluorocarbon blood substitute comprising of 2 perfluoroorganic compounds: perfluorodecaline and perfluoromethylcyclohexylpiperidine taken in the ratio 2: 1 and emulsified with proxanol-268 containing electrolyte solution in the concentration of perfluorocarbons in emulsion from 20% to 30% and concentration of proxanol in emulsion from 0.2% to 6% and

no containing large-dispersed particles with diameter above 0.2 mcm, in average size of particles 0.03-0.05 mcm that can be sterilized by method of sterilizing filtration. Invention provides preparing blood substitute compositions with improved medical-biological and physical-chemical indices. Invention is designated for application of perfluorocarbon compositions as artificial blood. EFFECT: improved quality and properties of composition. 3 cl, 1 tbl, 4 ex

RU 2 199 311 C2

RU 2 199 311 C2

Изобретение относится к медицине и биологии и предназначено для использования предложенного перфторуглеродного состава с газотранспортной функцией в качестве искусственной крови.

В кровезамещающих составах на основе перфторуглеродных эмульсий используют, как правило, одновременно несколько типов перфторорганических соединений. Одно из них выбирают из группы (C₈-C₁₀), содержащий, например, перфтордекалин (ПФД) или перфтороктилбромид (ПФОБ), второе - из группы (C₁₁-C₁₂), содержащей, например, перфтортрипропиламин (ПФТПА), перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) или перфтортрибутиламин (ПФТБА). Данные перфторуглероды растворяют около 40 об.% кислорода (при pO₂=760 мм рт.ст.) и 150-190 об.% углекислого газа (при pCO₂= 760 мм рт.ст.), вследствие чего их начали использовать в качестве главного компонента - газоносителя при создании искусственной крови. Однако ПФОС не растворимы в воде и в других жидкостях, поэтому их можно использовать только в виде эмульсий с определенным размером перфторуглеродных частиц, покрытых слоем эмульгатора (проксанола), и чем меньше по размеру частица эмульсии, тем лучше, т.к. эмульсии вводятся внутривенно и при крупных размерах частиц эмульсионные составы могут вызывать эмболию (закупорку) сосудов, а также тяжелые побочные реакции на наличие крупнодисперсных частиц эмульсии. Соединения первого типа быстро (в течение месяца) выводятся из организма, но не обеспечивают достаточной стабильности их эмульсий, соединения же второго типа, напротив, придают эмульсии высокую стабильность, позволяющую хранить их без замораживания, но они в течение нескольких лет не выводятся из организма.

Известен состав эмульсий, содержащих, например, перфтордекалин (ПФД) и перфтортрипропиламин (ПФТПА), эмульгирующие агенты, например сополимер полиоксисиленипропилена (плюроник F-68, отечественный аналог проксанол), фосфолипиды яичного желтка или соевые фосфолипиды и воду (патент СССР 797546, опубл. в бюл. "Открытия, изобретения...", 1981 г., 2). В соответствии с этим составом концентрация перфторуглеродов составляет 24% в физиологически приемлемой водной среде.

К недостаткам данного состава в указанном изобретении следует отнести то, что состав эмульсии имеет достаточно крупнодисперсные по размеру частицы и не может храниться в размороженном виде, а также наличие тяжелых побочных реакций и невозможность стерилизоваться.

В составе другой эмульсии, приготовленной для медицинских целей на основе ПФД и ПФТПА - Fluosol-DA 20%, той же фирмы средний размер значительно меньше предыдущей эмульсии и составлял 0,118 мкм, доля частиц размером от 0,2 до 0,5 мкм составляла 7,8%. В составе в качестве эмульгатора использовался проксанол и фосфолипиды яичного желтка.

Однако средний диаметр частиц в составе данной эмульсии был также крупный в связи с тем, что при высоких температурах в

процессе эмульгирования и пастеризации происходит укрупнение частиц эмульсии. Кроме того, использованные в составе перфторуглероды достаточно быстро укрупняются (Mitsuno T. et al., "Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-DA in res human", Proceedings of the 5. Int. Sympos. On Oxygen-Carrying Colloidal Blood Substituts, Meinz, March, 1981, p.220). Данный состав эмульсии хранится только в замороженном виде, т.к. после 8-12 часов хранения при комнатной температуре происходит укрупнение частиц эмульсии и в связи с этим становится невозможным ее клиническое применение.

Кроме этого к недостаткам данного состава в указанном изобретении следует отнести также наличие тяжелых побочных реакций и не возможность стерилизоваться.

Известен состав перфторуглеродных эмульсий для медицинских целей (патент РФ 2070033, опубл. в 1996 г., 34), близкий к заявляемому составу, в котором имеются перфтордекалин или перфтороктилбромид и перфторметилциклогексилпиперидин в соотношении 2/1 и концентрации от 20 до 40% со средним размером частиц от 0,06 до 0,11 мкм.

Недостатком данного состава является максимально допустимый средний размер частиц эмульсии, составляющий 0,11 мкм. Кроме этого в эмульсии данного состава присутствуют крупнодисперсные частицы с диаметром от 0,2 до 0,4 мкм в количестве - 0,4%, что резко увеличивает число реактогенных (побочных) реакций до 30%. Кроме этого указанный состав не стерилизуется.

Близок к заявляемому составу состав перфторуглеродной эмульсии для медико-биологических целей (патент РФ 2122404, опубл. в 1998 г., 33), в котором имеются перфтордекалин, перфторметилциклогексилпиперидин, перфтороктилбромид, перфтортрибутиламин, эмульгируемые 4%-ным проксанолом 268 до среднего размера частиц эмульсии 0,03-0,05 мкм (аналог 1, таблица).

Важным фактором, относящимся к недостаткам данного состава, являются побочные реакции, составляющие около 20%, и наличие крупнодисперсных частиц эмульсии. Кроме этого указанный состав не стерилизуется.

Наиболее близок к заявляемому составу состав на основе перфторорганических соединений для медико-биологических целей (патент РФ 2162692, опубл. в 2001 г., 4), в котором имеются перфтордекалин, перфторметилциклогексилпиперидин, эмульгируемые 4%-ным проксанолом 268 до среднего размера частиц эмульсии 0,03-0,05 мкм. К недостаткам этого состава относится наличие крупнодисперсных частиц свыше 0,2%, присутствие побочных реакций до 10%, а также указанный состав не стерилизуется (аналог 2, таблица).

Задачей изобретения является создание состава перфторуглеродного кровезамениителя на основе эмульсий перфторорганических соединений для медико-биологических целей с уменьшенным количеством побочных реакций и крупнодисперсных частиц и способного к стерилизации.

Поставленная задача решается тем, что в заявляемом составе на основе перфторуглеродных эмульсий для медико-биологических целей, включающем получение эмульсии ПФОС смешиванием различных перфторорганических соединений с проксанолом - эмульгирующим агентом (или фосфолипидами) с последующей гомогенизацией полученной смеси, согласно изобретению перфторуглеродный состав, состоящий из смеси двух ПФОС:

перфтордекалина (ПФД)/перформетилциклогексилпиперидина (ПФМЦП) в соотношении 2/1 соответственно, концентрацией от 1 до 30%, эмульгированной проксанолом 268, концентрацией от 0,2 до 6%, не содержит крупнодисперсных частиц перфторуглеродной эмульсии, превышающих диаметр 0,2 мкм, способен стерилизоваться методом стерилизационной фильтрации, дополнительно имеет физиологически приемлемый электролитный раствор при следующих концентрациях ингредиентов в составе: натрия хлорида - 6,0 г/л; калия хлорида - 0,39 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2 г/л; глюкозы - 2,0 г/л, растворенных в инъекционной воде.

Предлагаемый состав на основе перфторуглеродных эмульсий позволяет создавать перфторуглеродные эмульсии с низкой степенью реактогенности (побочных реакций), так как в фильтрованной эмульсии значительно уменьшается количество крупнодисперсных частиц, способных вызывать побочные негативные реакции (таблица).

Кроме этого предлагаемый состав имеет другое очень важное преимущество перед аналогами, как способность к стерилизации. Заявляемый перфторуглеродный кровезаменитель стерилилен с помощью стерилизационной фильтрации. В настоящее время ни один перфторуглеродный кровезаменитель не подвергается стерилизации с помощью фильтрации (перфторуглеродные кровезаменители условно стерильны, т.к. создаются в асептических условиях) в связи с наличием определенного количества крупнодисперсных частиц эмульсии в составах-аналогах, не способных пройти через стерилизационную мембрану с диаметром пор 0,2 мкм.

Все эти положительные факторы способствуют более безопасному использованию полученного перфторуглеродного кровезаменителя в медицине и биологии и расширению областей применения.

Таким образом, предлагаемый состав на основе эмульсии перфторорганических соединений для медико-биологических целей значительно предпочтительнее по сравнению с составами-аналогами.

Получение кровезамещающего состава 1%-ной (0,5 об.%) эмульсии ПФОС.

Пример 1. Готовили перфторуглеродную смесь ПФД/ПФМЦП в соотношении 2/1, в количестве 20 мл (или в граммах навески ПФД/ПФМЦП составляли 26/13 г соответственно). Удельная плотность ПФД 1,938. Удельная плотность ПФМЦП 1,920. Растворяли 8 г проксанола в 80 мл

инъекционной воды. Полученную смесь ПФОС (20 мл) и проксанола (80 мл) пропускали через гомогенизатор (эмульгировали). После этого полученную эмульсию - смесь ПФОС и проксанола разбавляли 3900 мл концентрированным (в 2 раза) электролитным раствором, поддерживающим осмотическое давление, и стерилизовали через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. Средний размер частиц полученной эмульсии составлял 0,031 мкм, максимальный размер частиц не превышал 0,2 мкм.

Конечная рецептура перфторуглеродного кровезаменителя имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 1% (0,5 об.%), проксанола - 0,2%, натрия хлорида - 6,0 г/л; калия хлорида - 0,39 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2 г/л; глюкозы - 2,0 г/л. Полученный состав можно использовать в качестве кровезамещающего средства при внутривенном введении и при внутреннем и наружном применении.

Получение кровезамещающего состава 10%-ной (5 об.%) эмульсии ПФОС.

Пример 2. Готовили перфторуглеродную смесь ПФД/ПФМЦП в соотношении 2/1, в количестве 20 мл (или в граммах навески ПФД/ПФМЦП составляли 26/13 г соответственно). Удельная плотность ПФД 1,938. Удельная плотность ПФМЦП 1,920. Растворяли 8 г проксанола в 80 мл инъекционной воды. Полученную смесь ПФОС (20 мл) и проксанола (80 мл) пропускали через гомогенизатор (эмульгировали). После этого полученную эмульсию - смесь ПФОС и проксанола разбавляли 300 мл концентрированным (в 2 раза) электролитным раствором, поддерживающим осмотическое давление, и стерилизовали через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. Средний размер частиц полученной эмульсии составлял 0,045 мкм, максимальный размер частиц не превышал 0,2 мкм.

Конечная рецептура перфторуглеродного кровезаменителя имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 10% (5 об.%), проксанола - 2%, натрия хлорида - 6,0 г/л; калия хлорида - 0,39 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2 г/л; глюкозы - 2,0 г/л. Полученный состав можно использовать в качестве кровезамещающего средства при внутривенном введении и при внутреннем применении, а также в качестве среды при наружном применении.

Получение кровезамещающего состава 20%-ной (10 об.%) эмульсии ПФОС.

Пример 3. Готовили перфторуглеродную смесь ПФД/ПФМЦП в соотношении 2/1, в количестве 20 мл (или в граммах навески ПФД/ПФМЦП составляли 26/13 г соответственно). Удельная плотность ПФД 1,938. Удельная плотность ПФМЦП 1,920. Растворяли 8 г проксанола в 80 мл инъекционной воды. Полученную смесь ПФОС (20 мл) и проксанола (80 мл) пропускали через гомогенизатор (эмульгировали). После этого полученную эмульсию - смесь ПФОС и проксанола разбавляли 100 мл концентрированным (в 2

раза) электролитным раствором, поддерживающим осмотическое давление, и стерилизовали через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. Средний размер частиц эмульсии составлял 0,05 мкм, максимальный размер частиц не превышал 0,2 мкм.

Конечная рецептура перфторуглеродного кровезаменителя имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 20% (10 об. %), проксанола - 4%, натрия хлорида - 6,0 г/л; калия хлорида - 0,39 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2 г/л; глюкозы - 2,0 г/л. Полученный состав можно использовать в качестве кровезаменяющего средства при внутривенном введении, при внутреннем и наружном применении.

Получение кровезаменяющего состава 30%-ной (15 об. %) эмульсии ПФОС.

Пример 4. Готовили перфторуглеродную смесь ПФД/ПФМЦП в соотношении 2/1, в количестве 30 мл (или в граммах навески ПФД/ПФМЦП составляли 39/19 г соответственно). Удельная плотность ПФД 1,938. Удельная плотность ПФМЦП 1,920. Растворяли 12 г проксанола в 70 мл инъекционной воды. Полученную смесь ПФОС (30 мл) и проксанола (70 мл) пропускали через гомогенизатор (эмульгировали). После этого полученную эмульсию - смесь ПФОС и проксанола разбавляли 100 мл концентрированным (в 2 раза) электролитным раствором, поддерживающим осмотическое давление, и стерилизовали через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм. Средний размер частиц полученной эмульсии составлял 0,05 мкм, максимальный размер частиц не превышал 0,2 мкм.

Конечная рецептура перфторуглеродного кровезаменителя имела следующий состав: ПФД/ПФМЦП (соотношение 2/1) - 30% (15 об. %), проксанола - 6%, натрия хлорида - 6,0 г/л; калия хлорида - 0,39 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19 г/л; натрия гидрокарбоната - 0,65 г/л; натрия фосфата однозамещенного (в пересчете на сухое вещество) - 0,2 г/л;

глюкозы - 2,0 г/л. Полученный состав можно использовать в качестве кровезаменяющего средства при внутривенном введении, при внутреннем и наружном применении.

Формула изобретения:

1. Состав перфторуглеродного кровезаменителя на основе эмульсий перфторуглеродов для медико-биологических целей, включающий перфторуглероды и проксанол, характеризующийся тем, что перфторуглеродный кровезаменитель состоит из смеси двух перфторуглеродов: перфтордекалина (ПФД)-перфторметилциклогексилпиперидина (ПФМЦП) в соотношении 2/1 соответственно, имеет концентрацию перфторуглеродов от 20 до 30%, эмульгированных проксанолом 268 концентрацией от 0,2 до 6%, не содержит крупнодисперсных частиц перфторуглеродной эмульсии, превышающих диаметр 0,2 мкм при среднем размере частиц 0,03-0,05 мкм, способен стерилизоваться методом стерилизационной фильтрации, дополнительно содержит физиологически приемлемый электролитный раствор при следующих концентрациях ингредиентов в составе: натрия хлорида - 6,0 г/л; калия хлорида - 0,39 г/л; магния хлорида (в пересчете на сухое вещество) - 0,19 г/л; натрия гидрокарбоната 0,65 г/л; натрия гидрофосфата (в пересчете на сухое вещество) - 0,2 г/л; глюкозы - 2,0 г/л, растворенных в инъекционной воде.
2. Состав перфторуглеродного кровезаменителя по п.1, характеризующийся тем, что кровезаменитель предназначен для внутривенного, внутриартериального, перорального и внутриполостного применения и перед употреблением разводится от 1,2 до 12 раз любым совместимым с кровезаменителем раствором или составом.
3. Состав перфторуглеродного кровезаменителя по пп.1 и 2, характеризующийся тем, что кровезаменитель предназначен для наружного использования в качестве среды для орошения или смазывания долго не заживляющихся ран, язв.

45

50

55

60

**Распределение частиц по диаметру и средний размер частиц
эмульсий перфторуглеродов и их некоторые биологические
и физико-химические характеристики**

Диаметр частиц (мкм)	Состав-аналог: Fluosol-DA 20% 20% эмульсия	Состав-аналог 1: ПФД/ПФМЦП (2/1) 20% эмульсия	Состав-аналог 2: ПФД/ПФМЦП (2/1) 20% эмульсия	Заявляемый состав: ПФД/ПФМЦП (2/1), 20% эмульсия
	Распределение частиц (%)			
Менее 0,1	39, 2	87,1	87,1	87,1
0,1 – 0,2	53, 0	12,6	12,7	12,9
0,2 – 0,3	5,9	0,3	0,2	нет*
0,3 – 0,4	1,5	–	–	–
0,4 – 0,5	0,4	–	–	–
Средний размер (мкм)	0,118	0,03-0,05	0,03-0,05	0,03-0,05
Стерилиза- ция	пастеризация	не стерилизуется	не стерилизуется	стерилизуется
Побочные реакции (%)	имеются	20	10	6**

где: * уменьшено количество крупнодисперсных частиц до 0,2 мкм;

** уменьшено количество побочных реакций на 30% - 40%.

RU 2 1 9 9 3 1 1 C 2

RU 2 1 9 9 3 1 1 C 2